

ژن استروژن رسپتور "۱" در اندومتريوز

ژن استروژن رسپتور ۱ در اندومتريوز

گیرنده‌های استروژن یک گروه از پروتئین‌ها بوده که در داخل سلول یافت می‌شود که این گیرنده‌ها توسط هورمون استروژن فعال می‌شود.

دو فرم مختلف از ER بنام‌های $ER\alpha$ (۱) و $ER\beta$ (۲) پیام‌رسانی سلول استروژن‌ها را انجام می‌دهند.

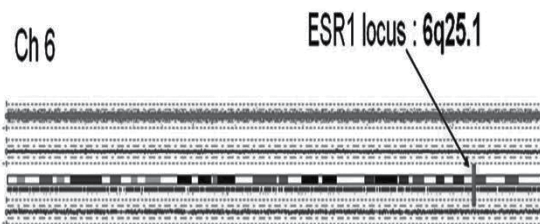
هر دو گیرنده استروژن متعلق به خانواده ای از فاکتورهای رونویسی به نام خانواده گیرنده هسته ای NR هستند.

هرکدام از این پروتئین‌ها توسط ژن‌های $ESR1$ و $ESR2$ کد می‌شوند.

جایگاه ژن

ژن $ESR1$

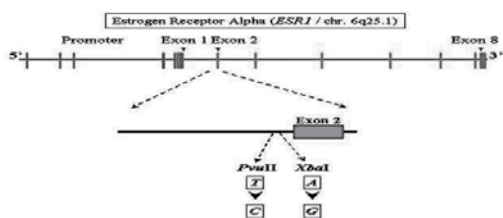
ژن کدکننده $ER\alpha$ روی کروموزوم ۱، ۶۹۲۵،۱ قرار دارد.



شکل (۱) جایگاه ژنی ($ESR1$)

ساختمان ژن

طول ۴۵۰ کیلو باز، ۵۹۷ اسید آمینه، ۱۸ گزون کدکننده، ۹ اگزون غیر کدکننده



شکل (۲) ساختمان ژن ($ESR1$)

اندومتريوزی

اندومتريوزیس یک بیماری خوش‌خیم و مربوط به سیستم ایمنی و یاهورمونی است که ۵-۱۰ درصد زنان جهان در سنین باروری به آن دچار می‌شوند. نام این بیماری از واژه «آندومتر» یعنی بافتی که سطح داخلی رحم را می‌پوشاند و همراه در دوره خونریزی ساخته شده و ریزش می‌کند، گرفته شده است. در آندومتريوزیس یا به اختصار «آندو»، بافتی شبیه آندومتر در مناطق دیگر بدن در خارج از رحم یافت می‌شود. این ناهنجاری‌ها می‌توانند باعث درد، نازایی و مشکلات دیر شوند.

جایگاه آسیب

شایع‌ترین جایگاه ناهنجاری‌های آندومتريال در شکم است که تخمدان‌ها، لوله‌های فالوپ، لیگمان‌های محافظت‌کننده رحم، فاصله بین واژن و رکتوم، سطح خارجی رحم و پوشش حفره لگن را درگیر می‌سازد. گاهی اوقات، آسیب‌ها در اسکارهای جراحی شکم، روی روده‌ها یا در رکتوم، روی مثانه، واژن، گردن رحم و فرج یافت می‌شود. این ضایعات در خارج از محفظه شکم یعنی در ریه، بازو، ران و دیگر مناطق نیز پیدا شده‌اند ولی اینها خیلی معمول نیستند.

اگرچه کمیاب است ولی امکان دارد که آندو سرطانی هم باشد. پژوهش‌های تازه نشان داده که دختران و زنان دچار به آندو، ریسک بالاتری برای ابتلا به سرطان دارند به ویژه سرطان‌های سینه و تخمدان و ملانوما.

نشانه‌ها

اگرچه نشانه‌های بیماری متفاوت است اما رایج‌ترین آنها شامل درد لگن، پرپودهای دردناک و گاهی ناباروری است.



شکل ۴) تکه های اندومتر یوز

بررسی های فراوان انجام شده در چنددهه گذشته، گویای آن است که فاکتورهای فراوانی همچون هورمون ها، فاکتورهای ایمنوژنتیکی، عوامل محیطی و وراثت در پیدایش این بیماری نقش دارند.

براین اساس اندومتر یوز، یک بیماری پلی ژنیک و مولتی فاکتوریال بوده که بر هم کنش ژنها از یکسو و برهم کنش عوامل ژنتیکی و محیطی از سوی دیگر در بروز آن موثر است. تاکنون ژن های متعددی در ارتباط با این بیماری شناسایی شده اند اگر چه از میان آنها ژن های گیرنده های هورمون های جنسی از اهمیت بیشتری در این زمینه برخوردارند.

از آنجا که زنان به طور عمده در سنین باروری به این بیماری دچار می شوند و بعد از یائسگی و برداشتن تخمدان ها میزان ابتلا به آن کاهش می یابد از این رو به نظر می رسد این بیماری با استروژن مرتبط است.

با توجه به اهمیت ویژه مسیرهای هورمونی به ویژه استروژن و نقش آن در ابتلا به بیماری اندومتر یوز، به نظر می رسد هرگونه تغییر در ژن ها و جایگاه های ژنی وابسته با این مسیرهای هورمونی می تواند دارای اهمیت بسزایی در ایجاد، شناسایی و تشخیص زودرس اندومتر یوز باشند.

پیام رسانی سلولی استروژن ها توسط گیرنده استروژن صورت می گیرد ESR1 ژن کد کننده این گیرنده است: از این رو می توان از این ژن به عنوان یکی از ژن های کاندید مرتبط با اندومتر یوز نام برد.

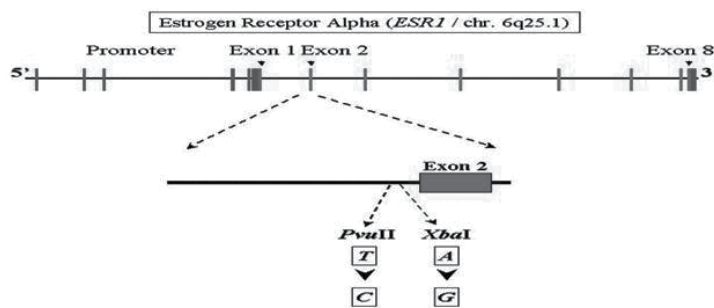
گیرنده های استروژن به طور اولیه در سلول های رحم، واژن، پستان، مغزو به طور اختصاصی در تخمک، سلول های گرانولوزا و سلول های اپیتلیال تخمدان وجود دارند. گیرنده آلفا (1) در تمام بافت های پاسخ دهنده به استروژن وجود دارد اما گیرنده بتا در بافت های محدودتری یافت شده است.

این ژن، کدکننده پروتئین گیرنده استروژن آلفا است که این محصول ژنی موجب تحریک رشد سلول های اندومتر می شود.

پلی مورفیسم

ژنوم انسان کمابیش دارای از ۲۵ تا ۴۰ هزار ژن، که در ۲/۳ میلیارد نوکلئوتید DNA کد شده است. ژنوم افراد مختلف تقریباً ۹۹/۹٪ مشابه یکدیگر است ولی تفاوت اندک در ژنوم باعث ۱۱ میلیون نوع پلی مورفیسم ژنی می شود.

پلی مورفیسم و یا تفاوت های ژنتیکی در ژن های کدکننده پروتئین ها ممکن است مسوول بعضی تفاوت های مشاهده شده در زمینه فیزیولوژیک، بیوشیمی و پاسخ به داروها باشد. ژن گیرنده استروژن دارای پلی مورفیسم های مختلفی است. پلی مورفیسم rs9340799 از معروف ترین پلی مورفیسم های ژن گیرنده استروژن آلفا است. این پلی مورفیسم بر روی اینترون شماره ۱ ژن قرار دارد و دارای ۳ نوع ژنوتیپ PP و Ppp و Pppp است.



شکل ۳) پلی مورفیسم ۱RSE

پلی مورفیسم ها وجهش های ژنی زیادی از ESR1 در بیماران با آلزایمر، بروز سرطان های اندومتر، تنگی عروق کرونر، آسم، ترومبوز ریوی، سرطان پروستات و کارسینوم هیپاتوسلولار نقش دارد.

میزان بیان آن در فازهای قاعدگی متفاوت است در مجموع میزان $ESR\alpha$ نسبت به $ESR\beta$ در اندومتر بیشتر است و قسمت اعظم اثرات استروژن همچون تحریک پرولیفراسیون و تحریک بیان گیرنده پروژسترون توسط این گیرنده اعمال می شود.

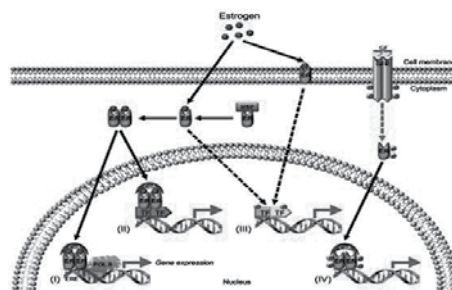
مکانیسم عمل گیرنده استروژن

استروژن یک هورمون استروئیدی (steroidal) بوده که می تواند به راحتی از غشاهای فسفولیپیدی سلول عبور کرده و نیازی به گیرنده های غشایی ندارد. درغیاب هورمون، گیرنده های استروژنی به مقدار زیادی در سیتوزول وجود دارند.

زمانی که هورمون از غشاء سلولی عبور و وارد سلول شد به گیرنده متصل گشته و کمپلکس گیرنده- استروژن از سیتوزول به درون هسته مهاجرت می کند.

توالی های خاصی از گیرنده به توالی های خاصی از DNA بنام عناصر پاسخ دهنده هورمون باند می گردند. کمپلکس DNA گیرنده باعث فعال شدن پروتئین هایی می شوند که در عمل رونویسی و ترجمه دخالت دارند و در نهایت پروتئین هایی تولید می شوند که در عملکرد سلول تاثیرگذارند. در واقع این گیرنده دارای یک دومین باندشونده به DNA است که باعث فعال کردن فاکتورهای ترجمه و بیان تولید پروتئین های مختلف می گردد.

این عمل باعث فعال شدن دیگر پروتئین هایی که در عمل رونویسی و ترجمه دخیل هستند می شود و منجر به تغییر در عملکرد سلول می گردد.



شکل ۵ مکانیسم عمل گیرنده استروژن

گیرنده های استروژن در ۷۰٪ از سرطان های سینه و آندومتر به میزان بیش از حد بیان شده است.

در اندومتریوزیس به علت عوامل مختلف از جمله جهش میزان بیان ژن $esr1$ افزایش و به دنبال آن میزان ورود گیرنده-

استروژن به درون هسته سلول افزایش می یابد در نتیجه آن عمل تقسیم سلولی و همانندسازی DNA، رونویسی و ترجمه به میزان زیاد انجام می گیرند در نتیجه آن سلول توموری ایجاد می شود.

درمان

انواع متفاوتی از درمان برای بیماران دچار به سرطان آندومتر وجود دارد سه نوع درمان متعارف استفاده شده عبارتند از:

- جراحی
- پرتو درمانی
- هورمون درمانی
- انواع جدیدی از درمان در پژوهش های بالینی تجربه می شوند
- شیمی درمانی

جراحی

رحم برداری (هیسترکتومی) کامل: با عمل جراحی رحم و گردن رحم را برمی دارند.

سالیپنگو اووفورکتومی دو طرفه: عمل جراحی که هر دو لوله فالوپ و تخمدان را برمی دارند.

رحم برداری هیسترکتومی رادیکال: جراحی برای برداشتن رحم، گردن رحم و قسمتی از واژن است. تخمدان ها، لوله های فالوپ یا غدد لنفاوی مجاور را هم برمی دارند.

پرتو درمانی

از اشعه ایکس پرتوژی یا سایر پرتوها برای نابودی سلول های سرطان یا متوقف کردن رشد آنها استفاده می کند.

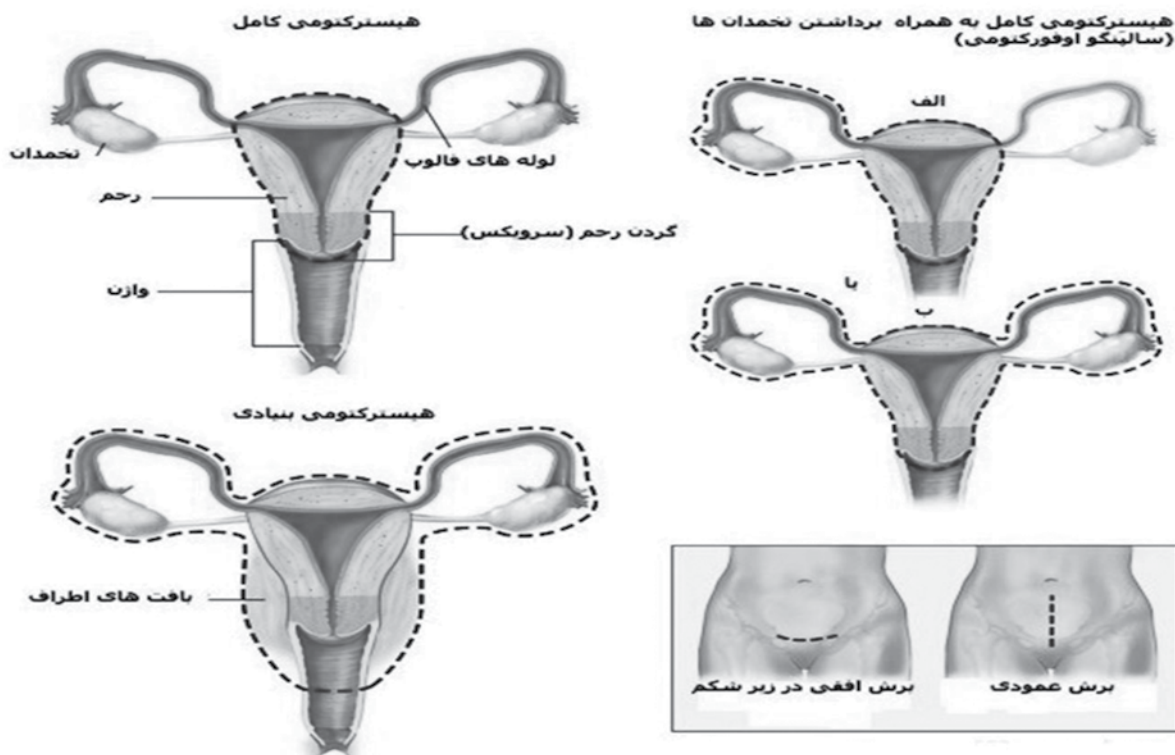
هورمون درمانی

هورمون ها را برمی دارد یا امکان فعالیت را از آنها می گیرد و از رشد سلول های سرطان جلوگیری می کند.

شیمی درمانی

از داروها برای توقف رشد سلول های سرطانی استفاده می کند، چه از طریق نابودی سلول ها یا با متوقف کردن تقسیم آنها.

انواع جراحی رحم



3-Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*. 2003;144(7):2870-2881.

4-Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2009;15(10):587-607.

5- Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001;293(5532):1074-1080.

6-Coulam CB. Premature gonadal failure. *Fertil Steril* 1982;38:645-655.

7-Coulam CG, Stringfellow S, Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1983;40:693-695.

8-Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-606.

9-Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabro A, Becherini L, Martini G, Nuti R. Estrogen receptor polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005;161:307-320.

10-Georgiou I, Syrrou M, Bouba I, Dalkalitsis N, Paschopoulos M, Navrozoglou I, Lolis D. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 1999;72:164-166

11-Goldenberg RL, Reiter EO, Vaitukaitis JL, Ross GT. Interaction of FSH and hCG on follicle development in the ovarian augmentation reaction. *Endocrinology* 1972;91:533-536.

نتیجه گیری

پروتئین ER یک گروه از پروتئین‌ها است، که با حضور هورمون استروژن فعال می‌گردد.

در حالت طبیعی گیرنده‌های استروژن به میزان نرمال در سلول وجود دارند.

با تولید استروژن و افزایش آن در خون، استروژن‌ها به گیرنده‌های خود متصل و در مکانیسم رونویسی و ترجمه طبیعی DNA دخالت می‌کنند.

به علت عوامل مختلف (جهش، عوامل ژنتیکی) میزان بیان ژن ESR1 افزایش می‌یابد.

به دنبال افزایش بیان ژن تعداد گیرنده استروژن در سلول بالا رفته و در نتیجه میزان رونویسی و ترجمه DNA زیاد و تکثیر سلولی اتفاق می‌افتد.

بیان بیش از حد ژن ER باعث تحریک رشد سلول‌های اندومتر می‌شود.

منابع

1- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-279.

2 - Giudice LC. Genomics' role in understanding the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):119-124.